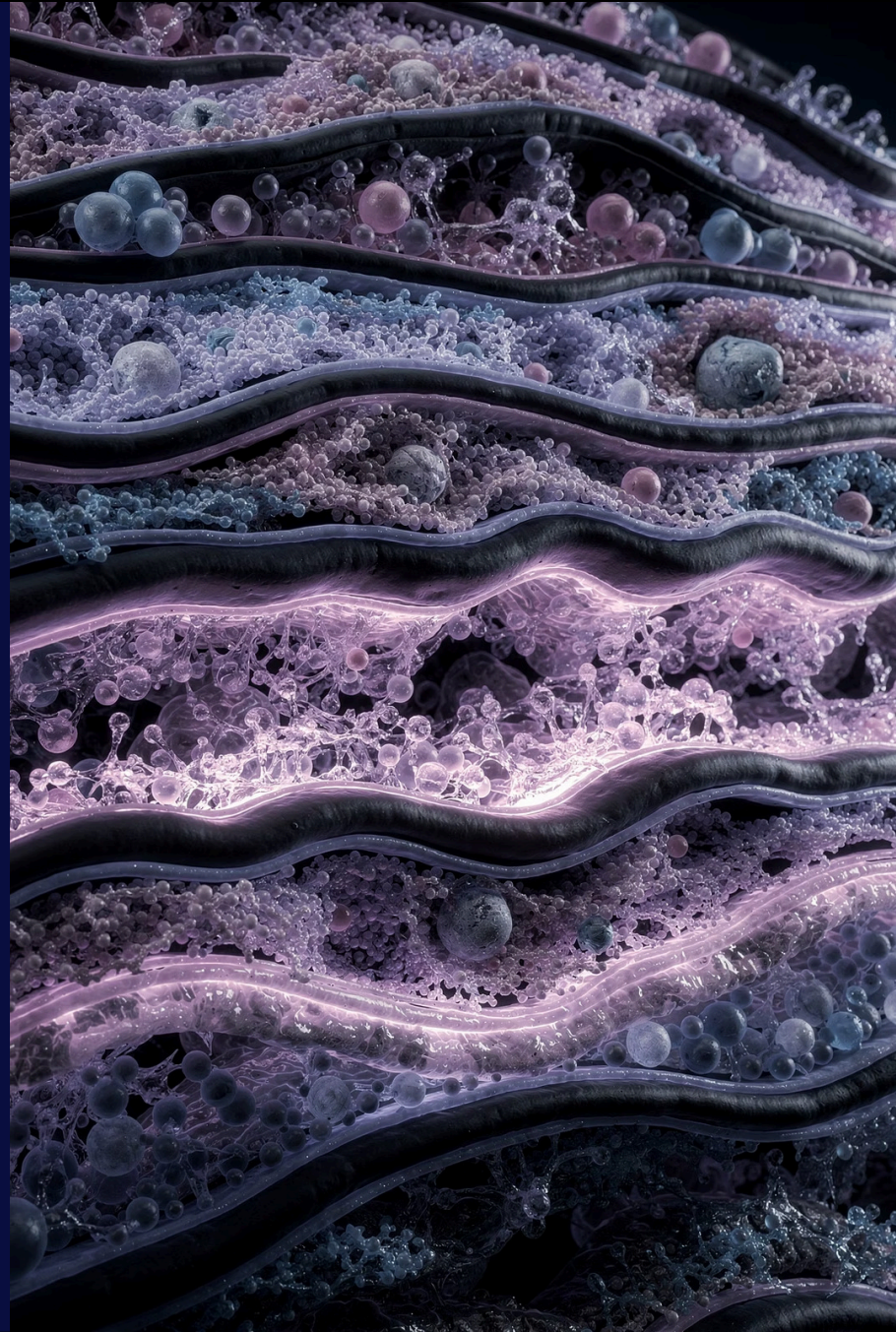
Dokulardan Organlara: Biyolojik Sistemlerde Kolektif Organizasyonun Analizi

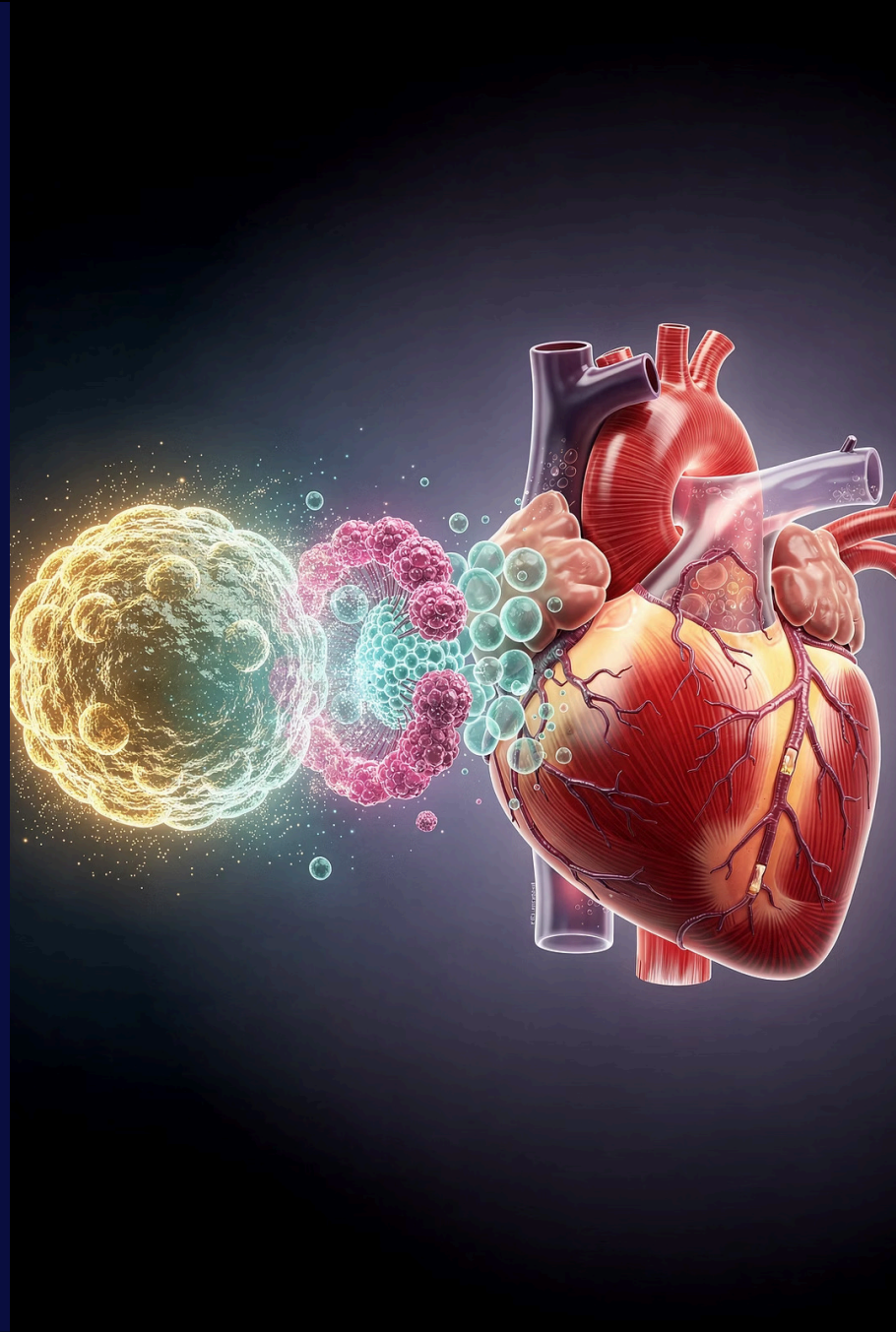
Ders Sunumu

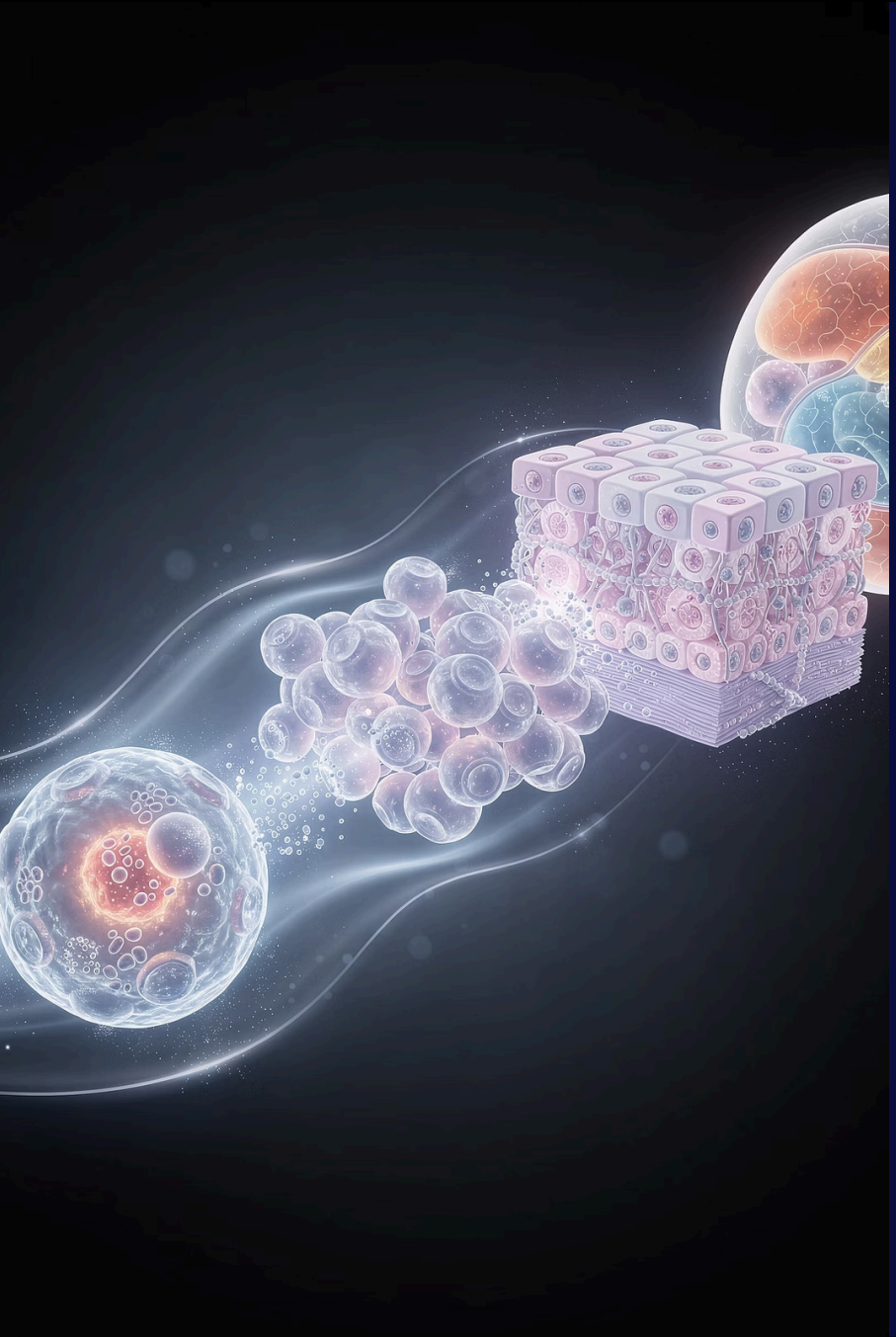
Teradigma



Temel Soru

Aynı genetik bilgiye sahip trilyonlarca hücre, nasıl olur da bir kalp, bir mide, bir yaprak gibi — hammaddelerinde bulunmayan özelliklere sahip — kusursuz organlara dönüşür?





Organizasyonun Hiyerarşik Yapısı

1 **Hücreden Farklılaşmaya**

Tek bir zigot hücresiyle başlayan süreçte, aynı genetik koda sahip hücreler farklılaşarak yüzlerce özelleşmiş hücre tipine dönüştürülür

2 **Hücreden Dokuya**

Özelleşmiş hücreler, hücre dışı matris (ECM) aracılığıyla bir araya getirilerek dokuları oluşturur

3 **Dokudan Organa**

Farklı dokular, belirli bir işlevi yerine getirmek üzere organize edilerek organları meydana getirir

Hiyerarşi: Bir İnşa Mantığı

Sürecin her aşaması bir üst aşama için ön hazırlık niteliğindedir:

1

Hücreler

Özelleşmiş işçiler

2

Dokular

Koordineli ekipler

3

Organlar

Bütüncül işlev merkezleri

> Bütünün planının, parçaların bir araya gelmesinden önce var olması gerektiği fikri, bu hiyerarşik yapının zorunlu bir sonucudur.

Dört Temel Doku ve Germ Tabakaları

Dört Temel Doku

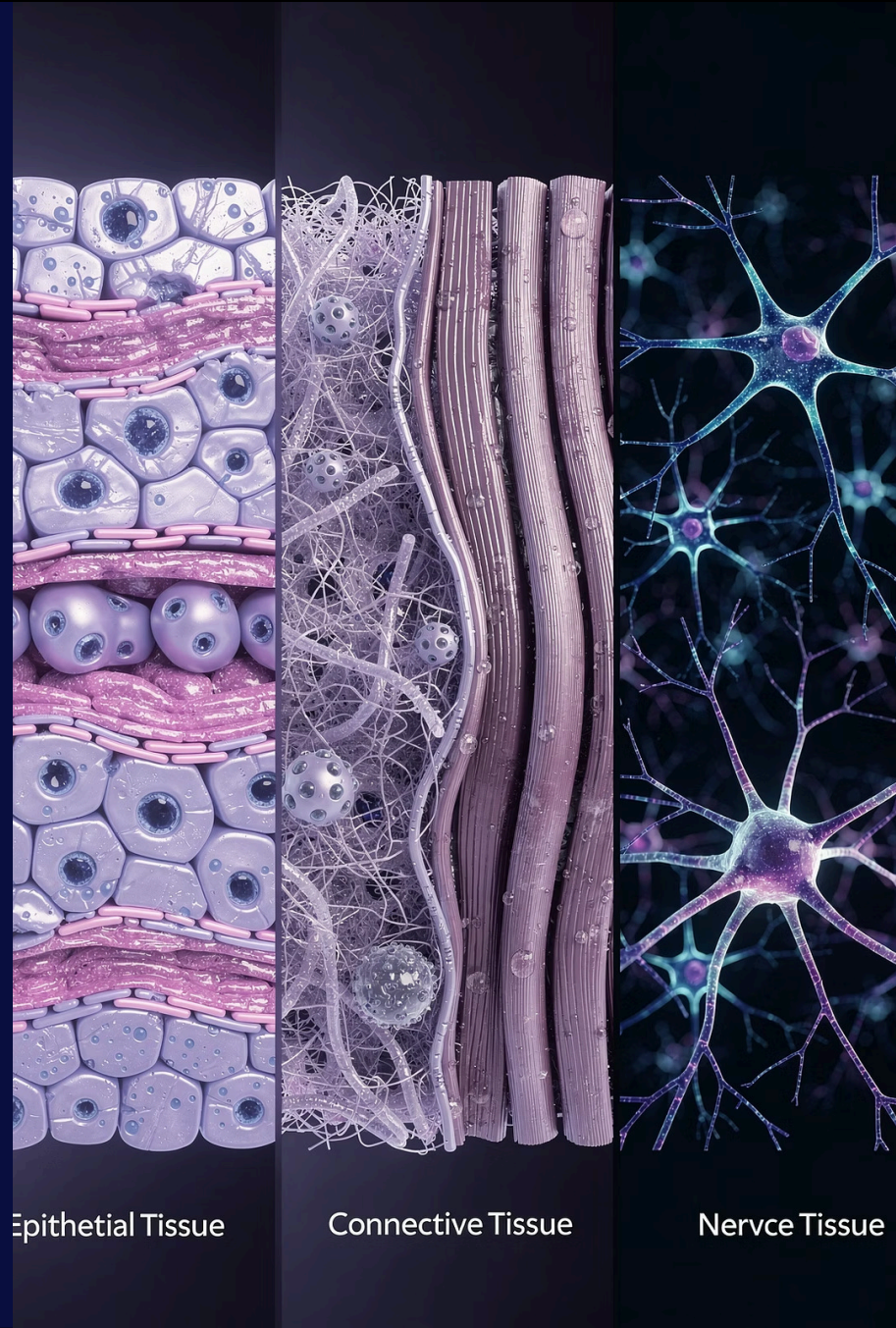
Epitel, bağ, kas ve sinir dokusu olmak üzere dört temel doku tipi tanımlanmıştır

Histoloji

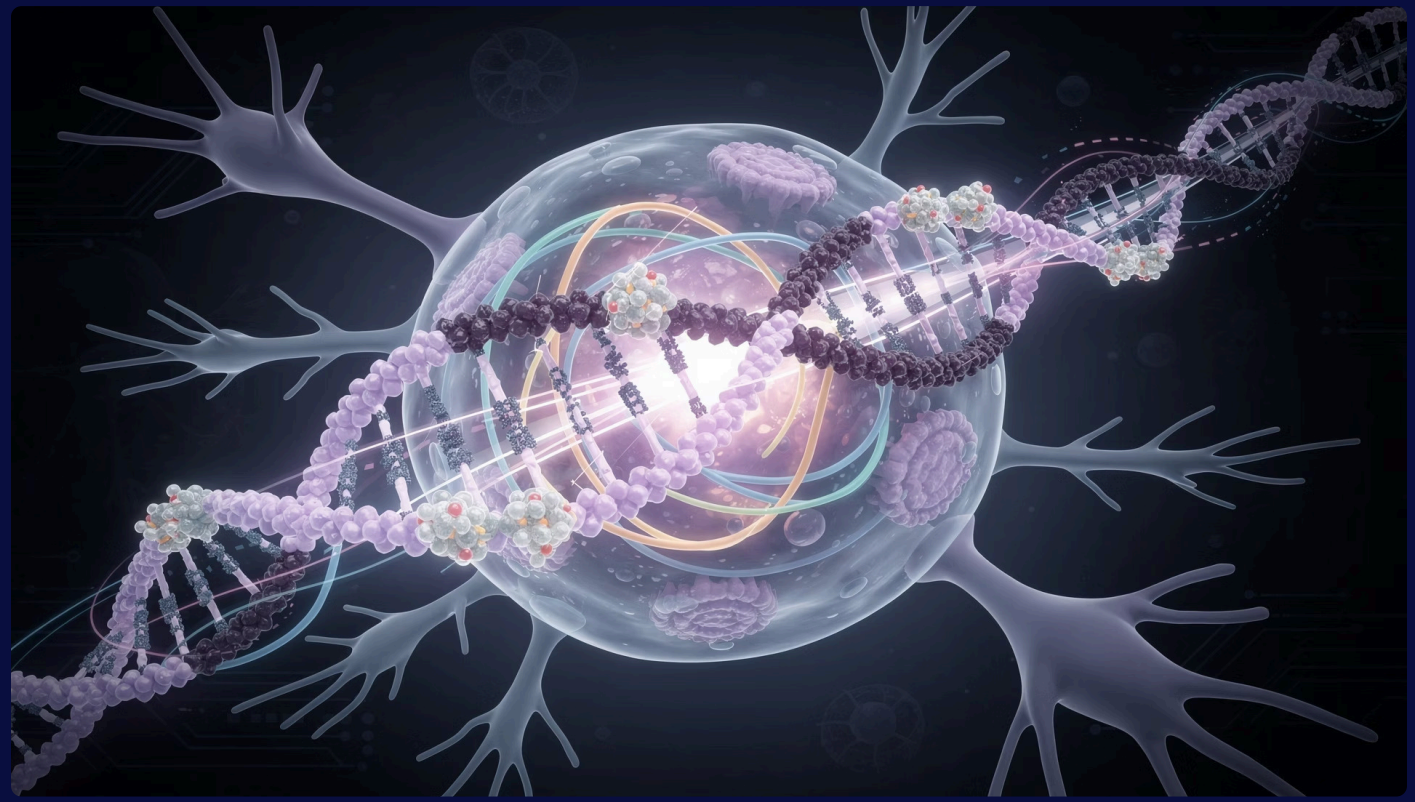
Bu dokuların mikron seviyesindeki düzenini ve organizasyonunu inceler

Germ Tabakaları

Embriyonik gelişimde tüm doku ve organlar **ektoderm**, **mezoderm** ve **endoderm** adı verilen üç ana germ tabakasından köken alır



Hücresel Farklılaşma: Gen İfadesinin Düzenlenmesi



Farklılaşma sürecinde her hücre tipinde belirli genler aktive edilirken diğerleri susturulur

Aynı genetik kütüphaneye sahip hücreler, hangi bölümlerin okunacağı seçilerek birbirinden kökten farklı birimlere dönüştürülür

Kas Hücreleri

Kasılma işlevi için aktive edilir

Sinir Hücreleri

Sinyal iletimi için özelleşir

Epitel Hücreleri

Koruyucu bariyer oluşturur

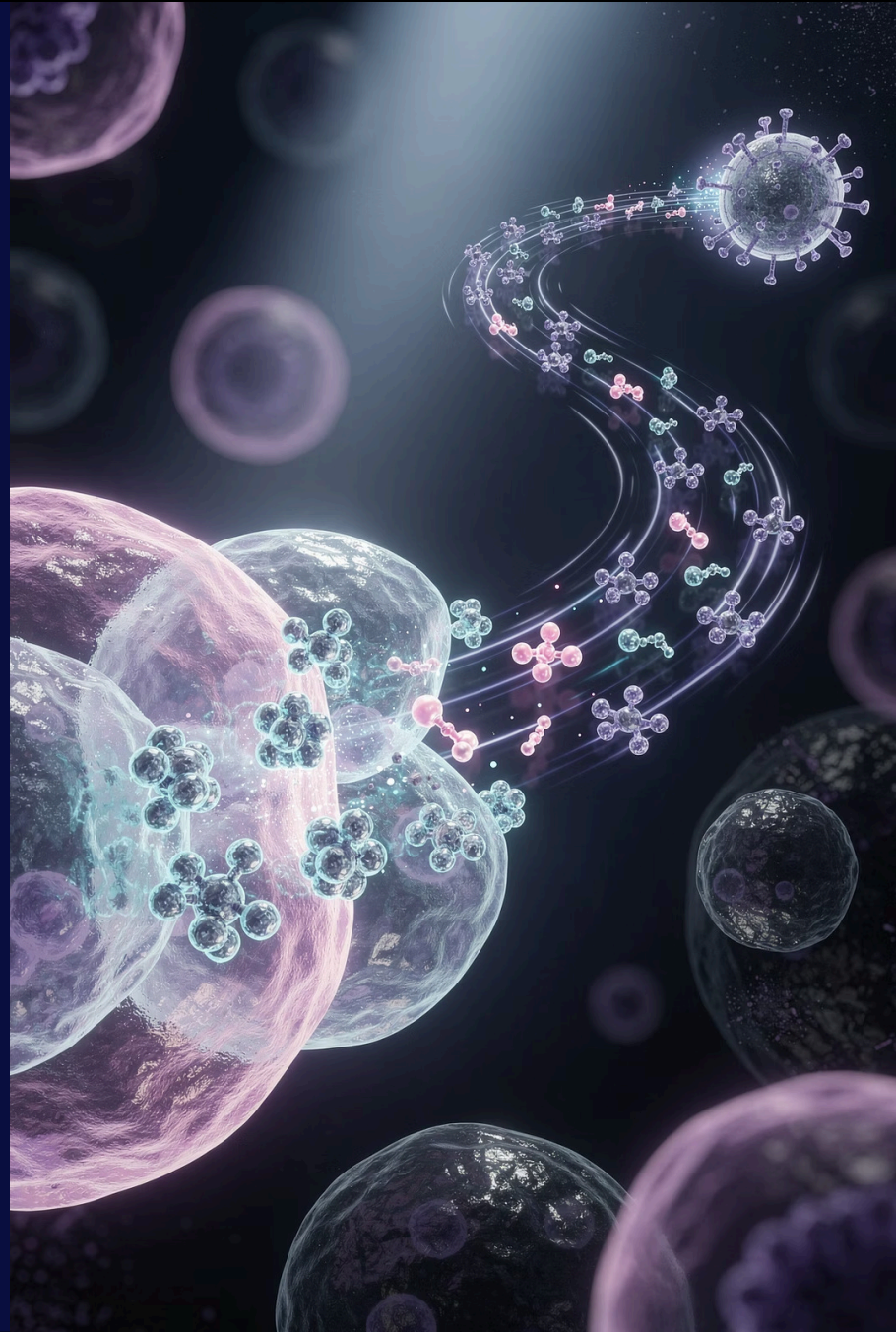
Hücreler Arası İletişim: Parakrin ve Endokrin Sinyalleşme

Parakrin Sinyalleşme

Yerel sinyal molekülleri salgılanarak yakın çevredeki komşu hücrelerin etkilenmesi; embriyonik gelişimde komşu hücre gruplarının kimliğini yönlendirmede kritik rol üstlenir

Endokrin Sinyalleşme

Hormonların kan dolaşımına salınarak uzak hedef hücrelere mesaj iletmesi; büyüme ve metabolizma bu yolla düzenlenir



Hücreler Arası İletişim: Juxtacrine Sinyalleşme

Doğrudan Temas

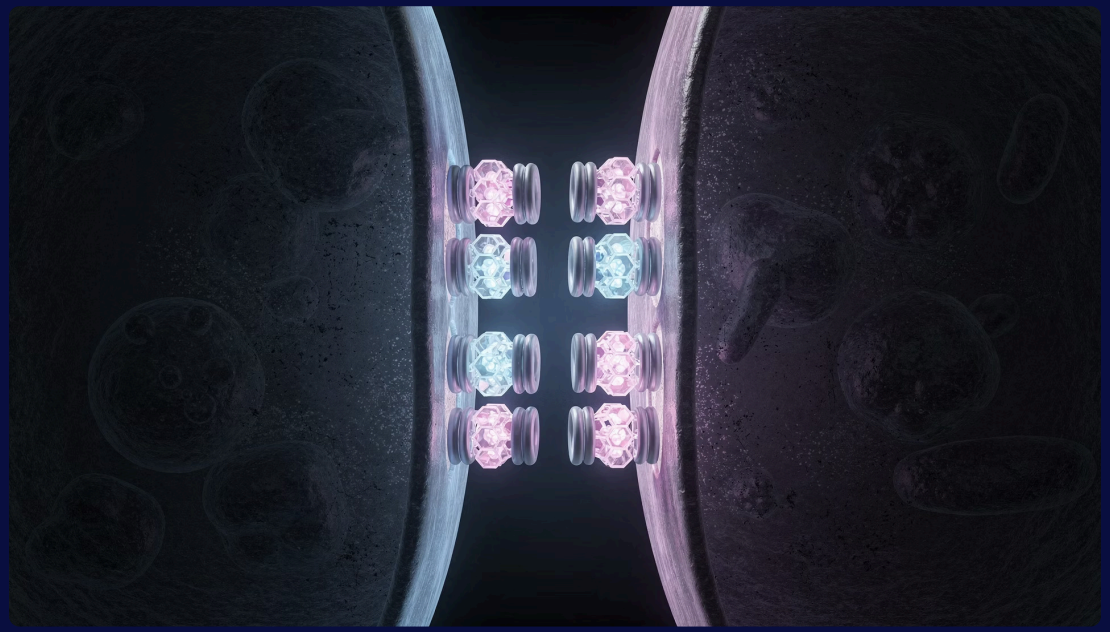
Komşu hücreler, yüzeylerindeki birbirini tamamlayan proteinler aracılığıyla doğrudan temas kurarak iletişim sağlar

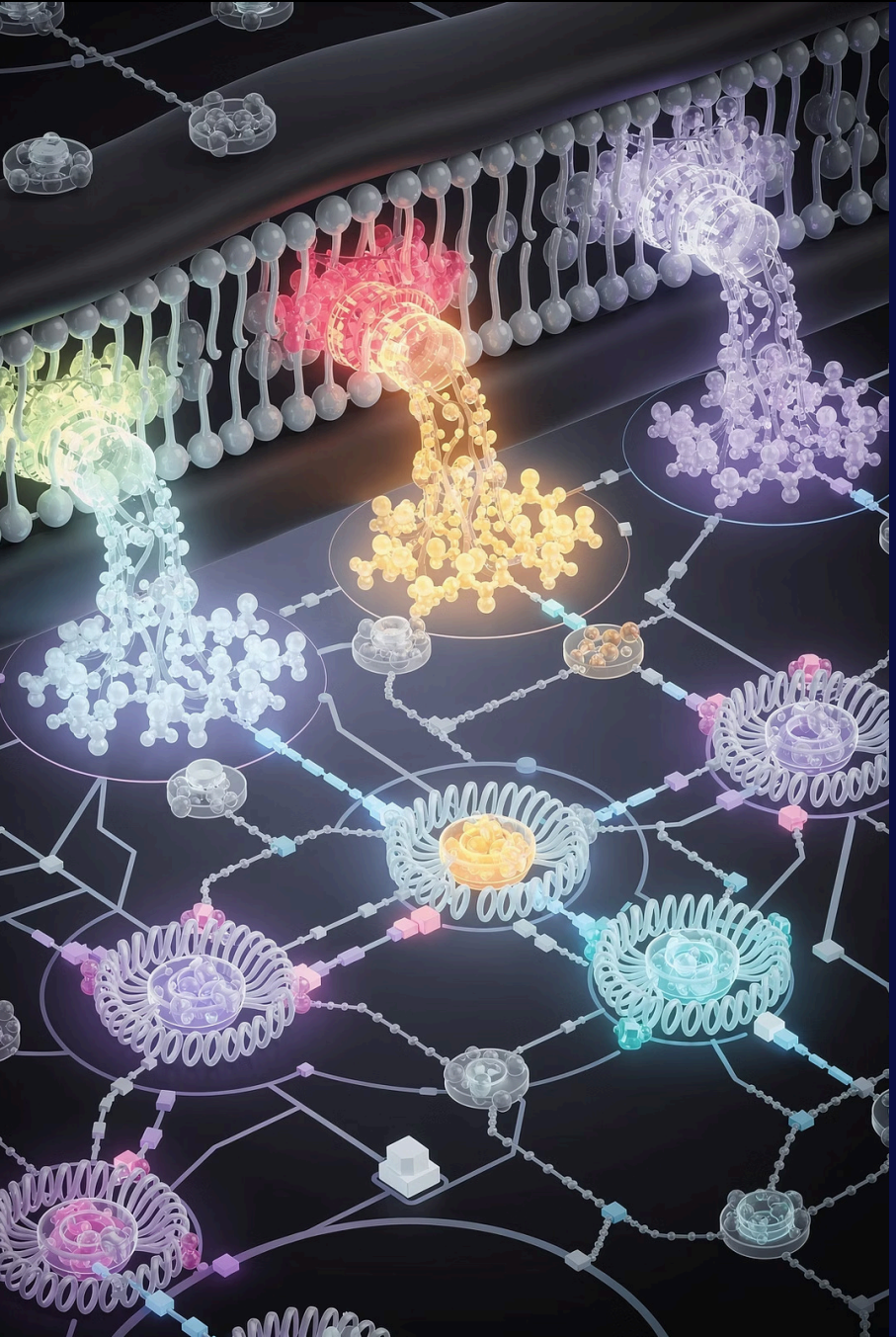
Gap Junction

Özel kanallar, küçük moleküllerin hücreler arasında geçişine olanak tanır

Koordinasyon Ağı

Parakrin, endokrin ve juxtacrine mekanizmalar bir arada çalışarak kesintisiz bir koordinasyon ağı oluşturur





Sinyal Yolakları: Wnt, Notch, Hedgehog

Sinyal Kaskadları

Moleküler anahtarların belirli bir sırayla açılıp kapanmasıyla işleyen sinyal kaskadlarıdır

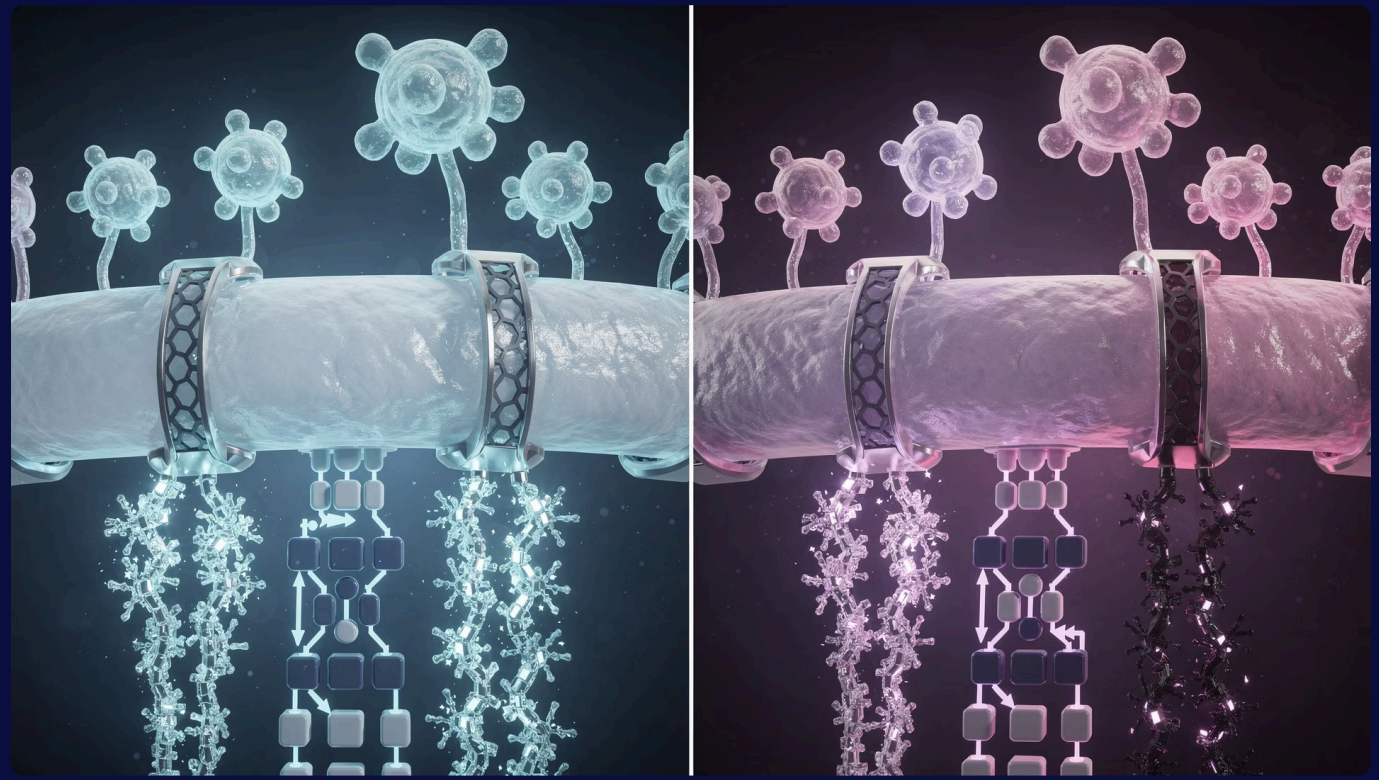
Hücre Kaderi

Hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve kaderinin belirlenmesi bu yolaklar aracılığıyla yönetilir

Wnt Yolağı

Embriyonik kök hücrelerde bağlama göre bazen çoğalmayı, bazen farklılaşmayı uyardığı gözlemlenmiştir

Sinyal Dilinin Bağlama Duyarlılığı



Aynı sinyal molekülü, farklı hücre tiplerinde veya farklı mikroçevre koşullarında tamamen zıt sonuçlar uyarabilir.

> Bu durum, sinyal molekülünün tek başına bir komut değil, anlamı bağlama göre değişen bir dil unsuru olarak tasarlandığını ortaya koymaktadır. Böyle bir sistemin kurulmuş olması, olağanüstü bir bilgi işlem kapasitesine ve önceden tertip edilmiş bir uyuma işaret eder.

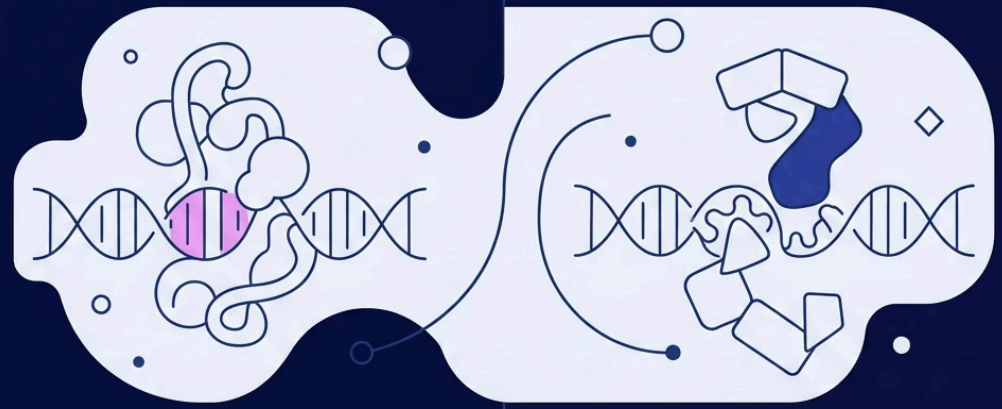
Transkripsiyon Faktörleri: Ana Anahtar Proteinler

Hücre kaderini belirleyen kararlar, genetik kod içindeki bilgiyi icra eden transkripsiyon faktörleri aracılığıyla gerçekleştirilir

Birbirine karşıt transkripsiyon faktörleri, iki alternatif kader arasındaki seçimi netleştirir

Memelilerde cinsel organların gelişiminde **Sry**, **Sox9** ve **FoxL2** faktörlerinin antagonistik ilişkisi bu mekanizmanın somut örneğidir

Sry/Sox9



Gelişmekte olan hücreleri erkek fenotipine yönlendirir, testis oluşumunu başlatır.

FoxL2

Sry/Sox9 yolunu baskılar, yumurtalık gelişimini destekleyerek dişi fenotipini belirler.

Mekanotransdüksiyon: Fiziksel Kuvvetlerin Biyokimyasal Dile Çevrilmesi

1

Mekanik Algılama

Basınç, gerilme ve kesme stresi gibi mekanik etkiler hücreler tarafından algılanarak biyokimyasal sinyallere dönüştürülür

2

Davranış Düzenleme

Bu süreç hücrelerin davranışını, göçünü ve doku mimarisinin şekillenmesini etkiler

3

Fiziksel İnşa

Organlar yalnızca kimyasal talimatlarla değil, fiziksel kuvvetlerin yönlendirmesiyle de inşa edilir

Organogenezin Çok Katmanlı Kontrolü

Üç temel katman sürekli etkileşim halinde çalışır:

Genetik Programlar

Transkripsiyon faktörleri

Kimyasal İletişim

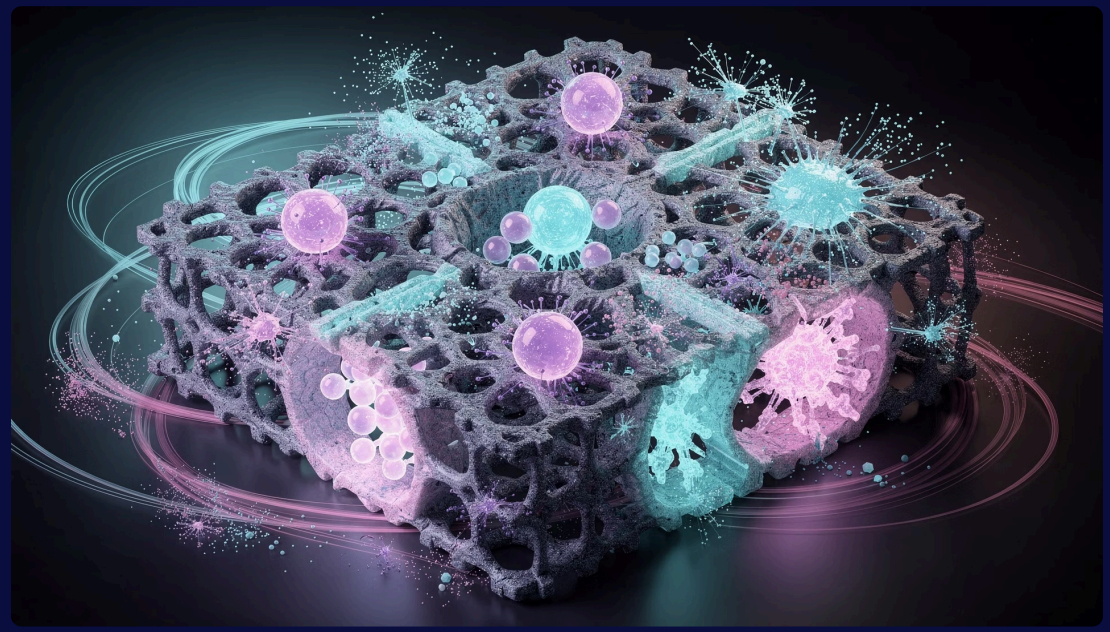
Sinyal yolakları

Fiziksel Kuvvetler

Mekanotransdüksiyon

Bu çok katmanlı ve entegre kontrol, organların hem hassas biçimde desenlenmesini hem de gelişimdeki olası bozulmalara karşı dayanıklı olmasını sağlar.

Doku Mühendisliği: Organogenezi Taklit Etme Girişimi



Klasik Yaklaşım

Hücreler, üç boyutlu iskeleler ve büyüme faktörleri bir araya getirilir; deri ve kıkırdak gibi daha basit dokularda başarılar elde edilmiştir

Karmaşık Organlar

Kalp ve böbrek gibi karmaşık organlar; özellikle fonksiyonel vaskülarizasyonun sağlanamaması nedeniyle yeniden oluşturulamamaktadır

Gelişimsel Paradigma

Organı doğrudan monte etmek yerine embriyonik gelişim sürecinin kendisini taklit etmeyi hedefler

Organoid Teknolojisi

Kendiliğinden Organizasyon

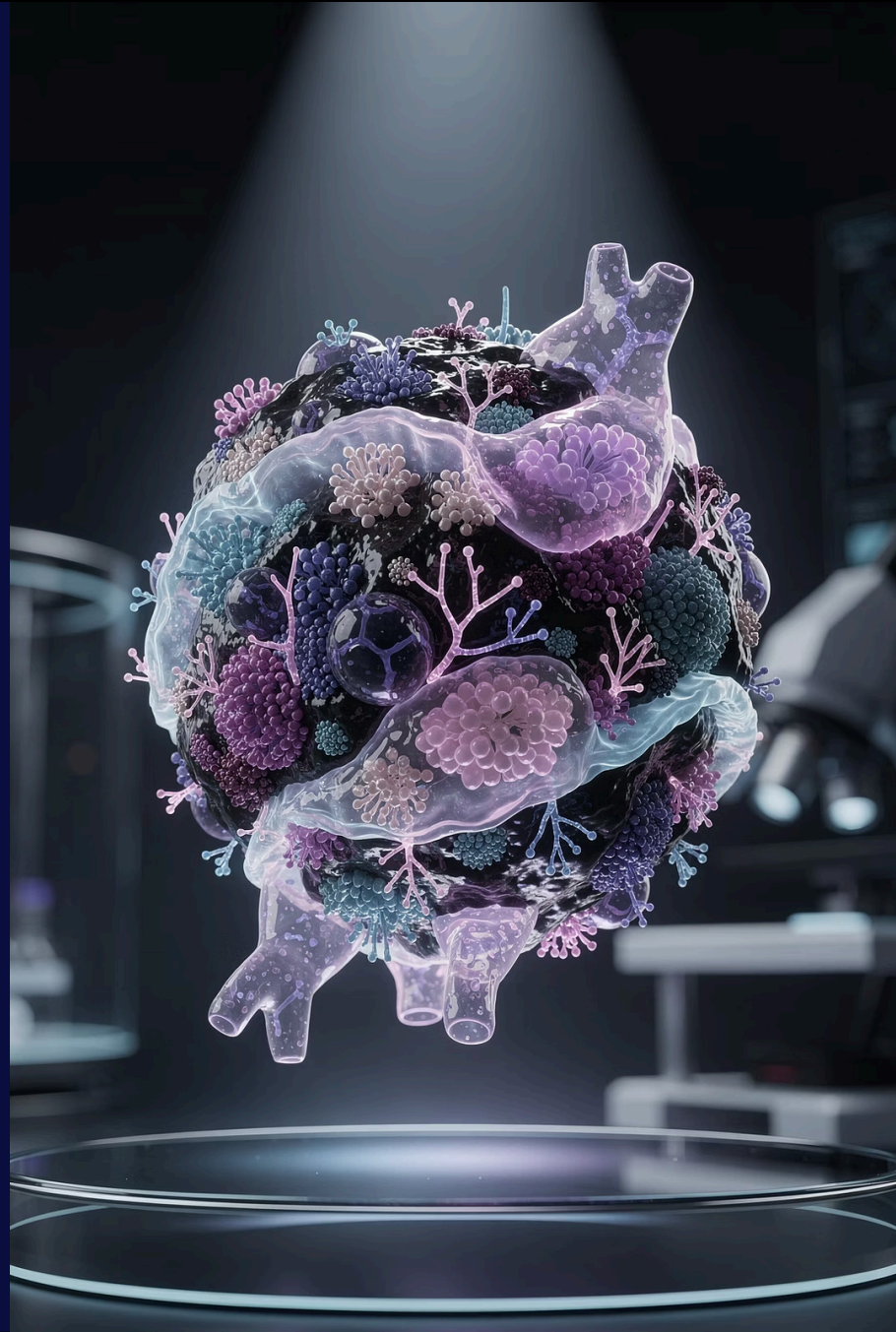
Kök hücrelerden türetilen organoidler, uygun koşullarda üç boyutlu ve organize yapılar halinde kendiliklerinden şekillenir

Üretilen Organoidler

Mide, böbrek, akciğer ve atan kalp organoidleri üretilmiştir

Devrimci Platform

Bu minyatür organlar, hastalık mekanizmalarının incelenmesi ve ilaç testleri için devrim niteliğinde bir platform sunmaktadır



Organoidlerin Ortaya Koyduğu Soru

Organoidler, dışarıdan sürekli müdahale olmaksızın karmaşık üç boyutlu yapılar halinde organize olabilmektedir.

> Bu, organı inşa etmek için gereken bilginin önemli bir kısmının hücrelerin genetik programlarında ve moleküler yapılarında saklı — yani en başından itibaren yüklenmiş — olduğunu göstermektedir. Cansız maddeden bu denli organize yapıların nasıl ortaya çıktığı sorusu, bilginin kökeni hakkında kaçınılmaz sorular doğurur.

Kalp: Mekansal ve Zamansal Nizam

01

Fonksiyonel Sinsityum

Kardiyomiyositler, interkale diskler ve gap junction aracılığıyla elektriksel sinyalleri anında ileterek fonksiyonel sinsityum oluşturur

02

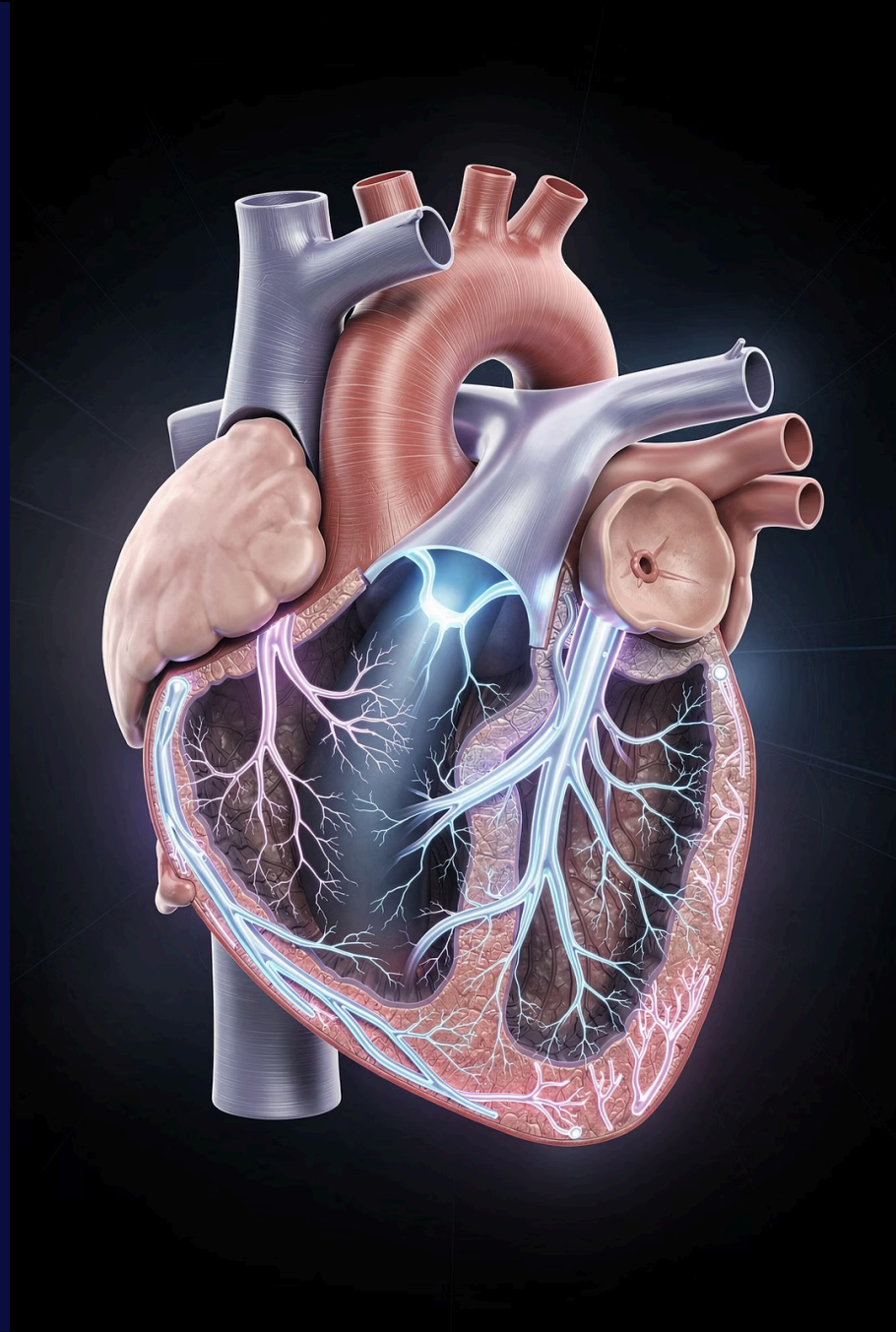
Sinoatriyal Düğüm

Sinoatriyal düğümden başlayan uyarı kulakçıkları kasarken atriyoventriküler düğümde milisaniyelerle ölçülen kasıtlı bir gecikme gerçekleşir

03

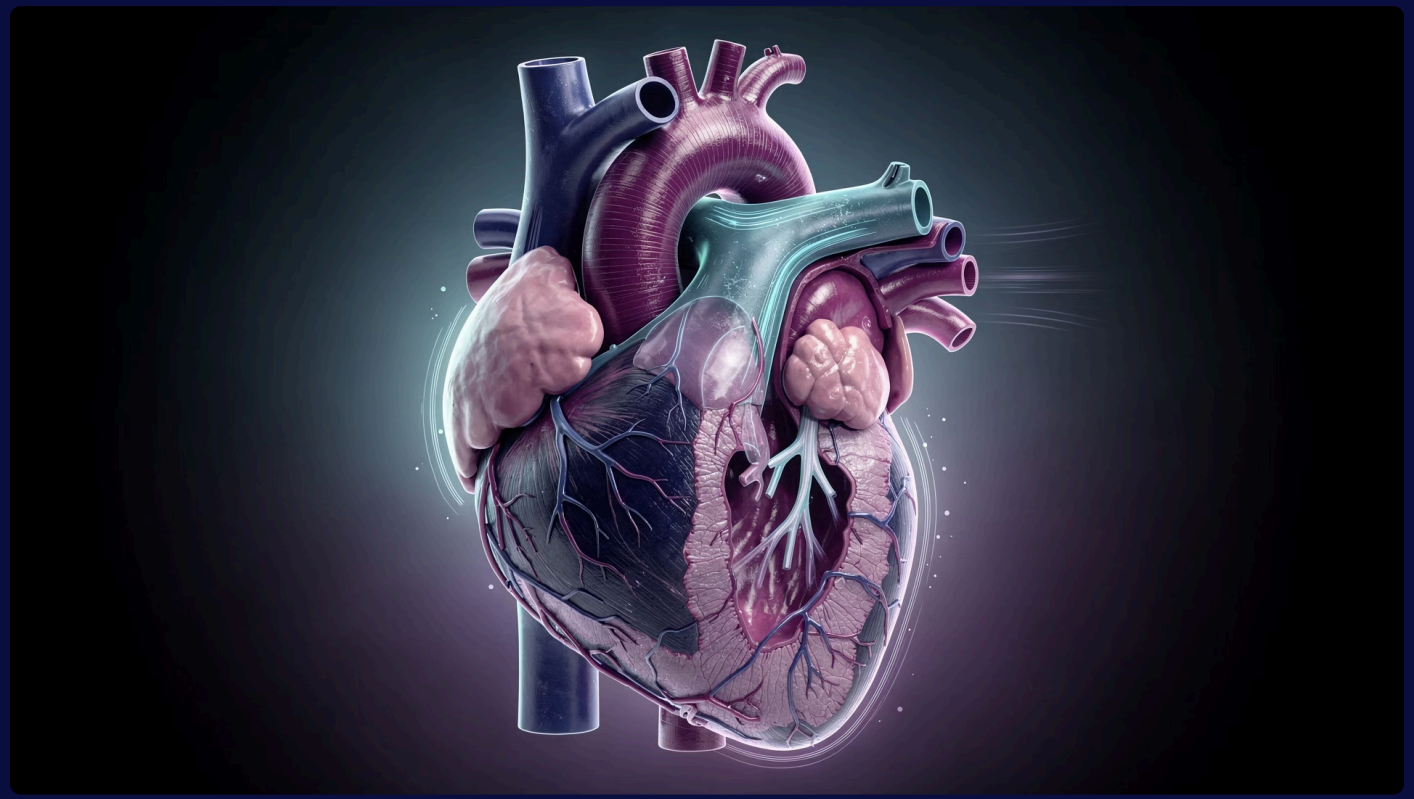
His Demeti ve Purkinje Lifleri

Bu duraklamanın ardından uyarı His demeti ve Purkinje lifleri aracılığıyla karıncıklara iletilerek güçlü bir pompalama sağlanır



Kalpteki Koordinasyonun Kritik Önemi

> Kalp, üç boyutlu statik bir yapı değil; işlevini zaman içinde doğru biçimde icra etmek üzere dört boyutlu (zaman dahil) dinamik bir süreç olarak tertip edilmiş bir organdır.



Koordinasyon Bozulursa

Etkili pompalama yerine ölümcül fibrilasyon meydana gelir

AV Düğümündeki Gecikme

Bir kusur değil, fonksiyon için zorunlu bir özelliktir

Mide: Üç Katmanlı Mekanik Sindirim Yapısı

1

İç Oblik Katman

Muskularis eksterna, diğer sindirim organlarından farklı olarak kas liflerini üç ayrı yönde barındıracak şekilde düzenlenmiştir

2

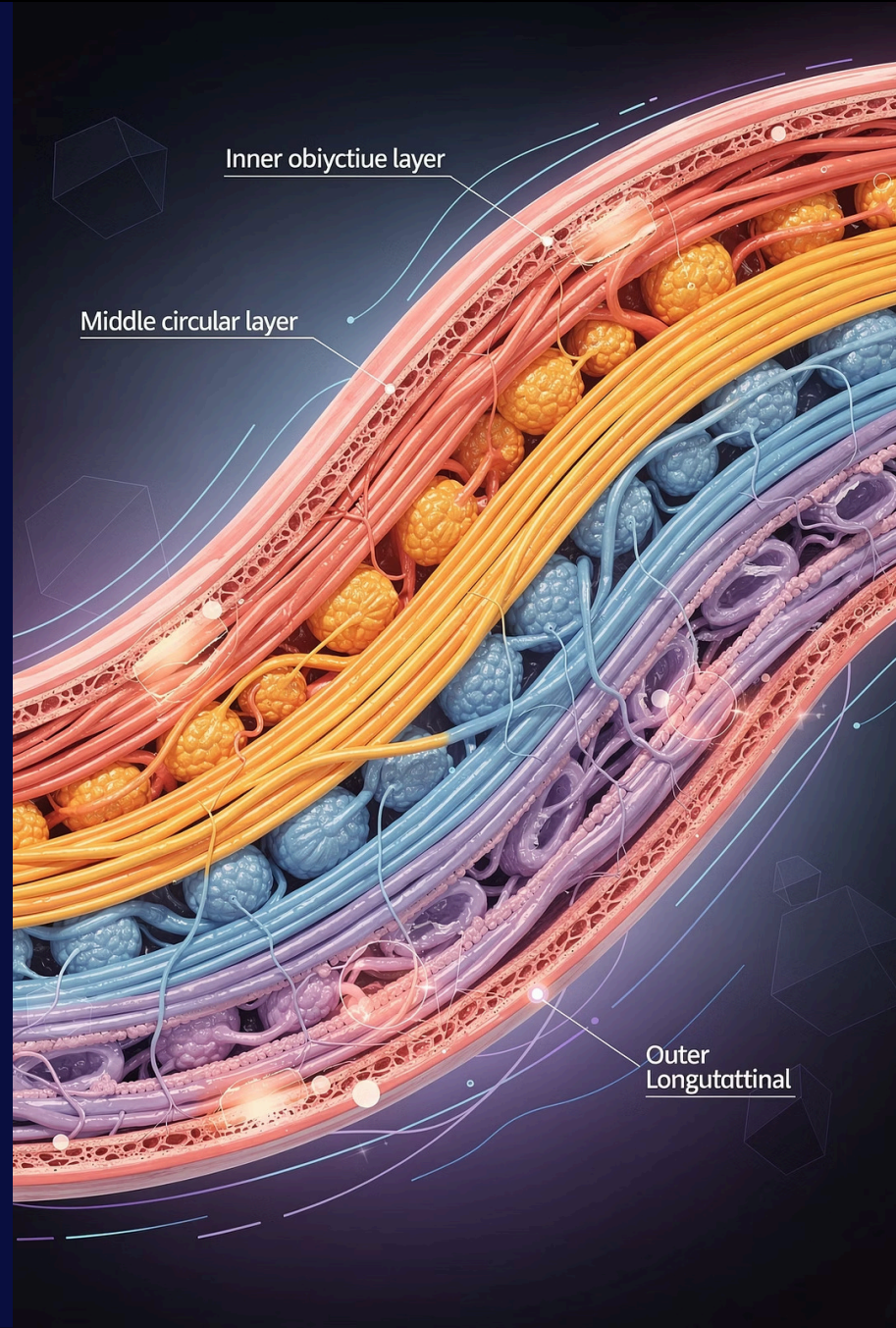
Orta Sirküler Katman

Bu üç katmanlı yapı, besinlerin her yönden çalkalanarak mekanik olarak parçalanmasını sağlar

3

Dış Longitudinal Katman

Parietal hücreler hidroklorik asit, esas hücreler pepsin enzimi salgılar; bu iki unsur kimyasal sindirimi yürütür



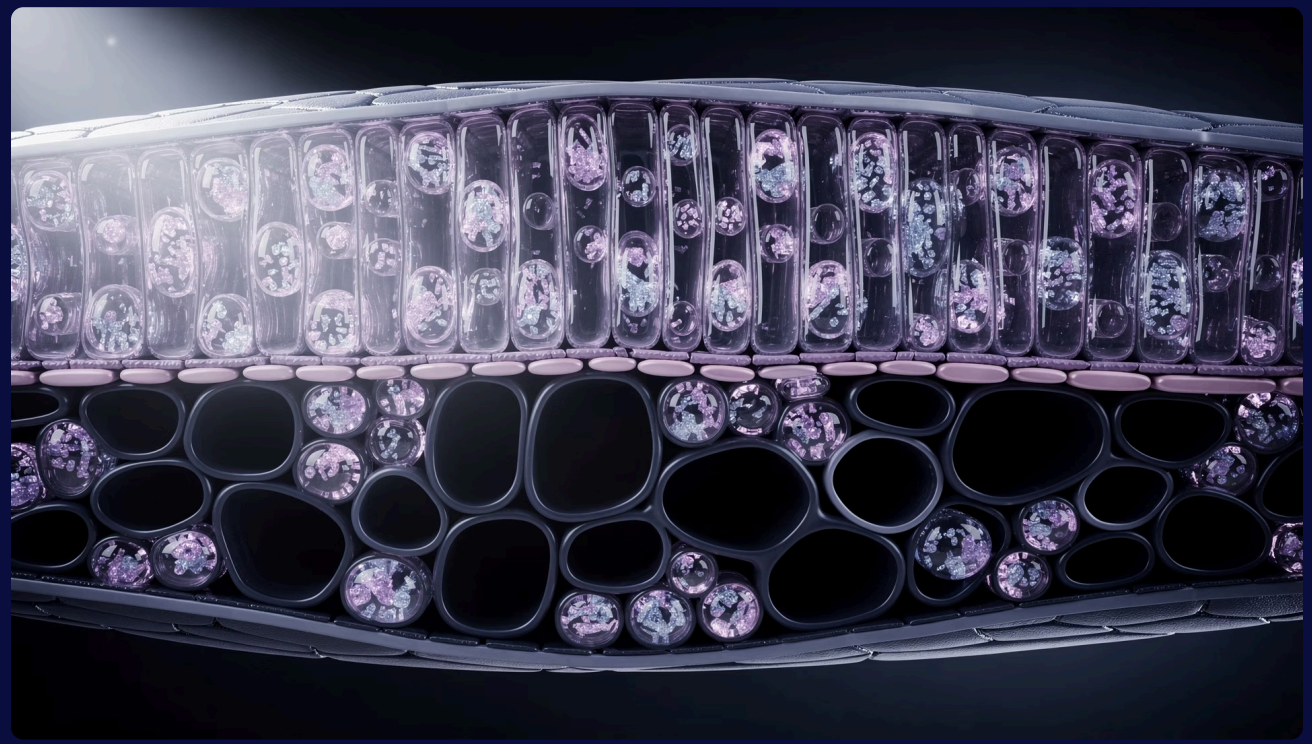
Midenin Paradoksu: Sorun ve Çözüm Aynı Yapıda

Mide, kendi oluşturduğu yıkıcı kimyasal ortama karşı yine kendi yapısında mükemmel bir karşı mekanizma barındırır:

- Mukoza yüzeyindeki hücreler, alkali özellikte mukus-bikarbonat tabakası salgılayarak mide duvarını asitten korur

> Bir sorunu ortaya çıkarma potansiyeli olan sistem kurulurken, o sorunu bertaraf edecek karşı-sistem de aynı anda ve aynı yapı içinde tertip edilmiştir. Bu, reaktif bir adaptasyondan değil, proaktif bir tasarımdan beklenecek bir özelliktir.

Yaprak: İki Zıt Gereksinimi Çözen Mimari



Palizat Parankiması

Epidermisin hemen altında, dikey dizilimli silindirik hücreler; kloroplast bakımından zengin; ışık enerjisinin maksimum düzeyde emilmesine aracılık eder

Sünger Parankiması

Düzensiz şekilli hücreler ve geniş hava boşlukları; CO2'nin yaprak içine yayılmasını ve O2'nin dışarı atılmasını sağlar

Yaprağın Optimizasyon Çözümü

Fotosentez için iki temel girdi olan ışık ve CO_2, birbiriyle çelişen yapısal gereksinimler doğurur:

Yoğun Yapı	Havadar Yapı
Işık yakalamak için ideal — gaz akışını engeller	Gaz difüzyonu için ideal — ışık verimini düşürür

> Mezofil dokusu, bu optimizasyon problemini iki ayrı katmana bölünmüş bir iş paylaşımıyla çözer. Bu çözüm, koruyucu epidermis, stomalar ve iletim demetleriyle entegre biçimde çalışır.

Hammadde ve Sanat Ayrımı

Hammadde

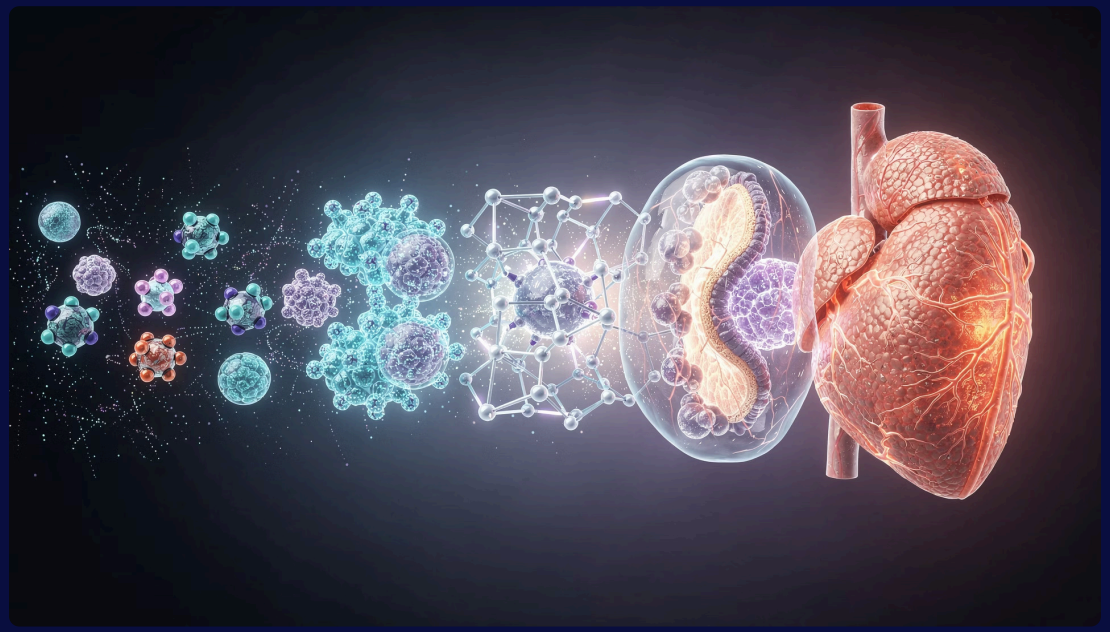
Karbon, hidrojen, oksijen, azot gibi cansız ve şuursuz atomlar; su, protein, lipit gibi moleküller; tek bir zigot hücresi

Hammaddenin Sınırı

Bu hammaddelerin hiçbirinde tek başına ritmik kasılma, asit salgılama veya fotosentez yapma gibi özellikler bulunmaz

Sanat

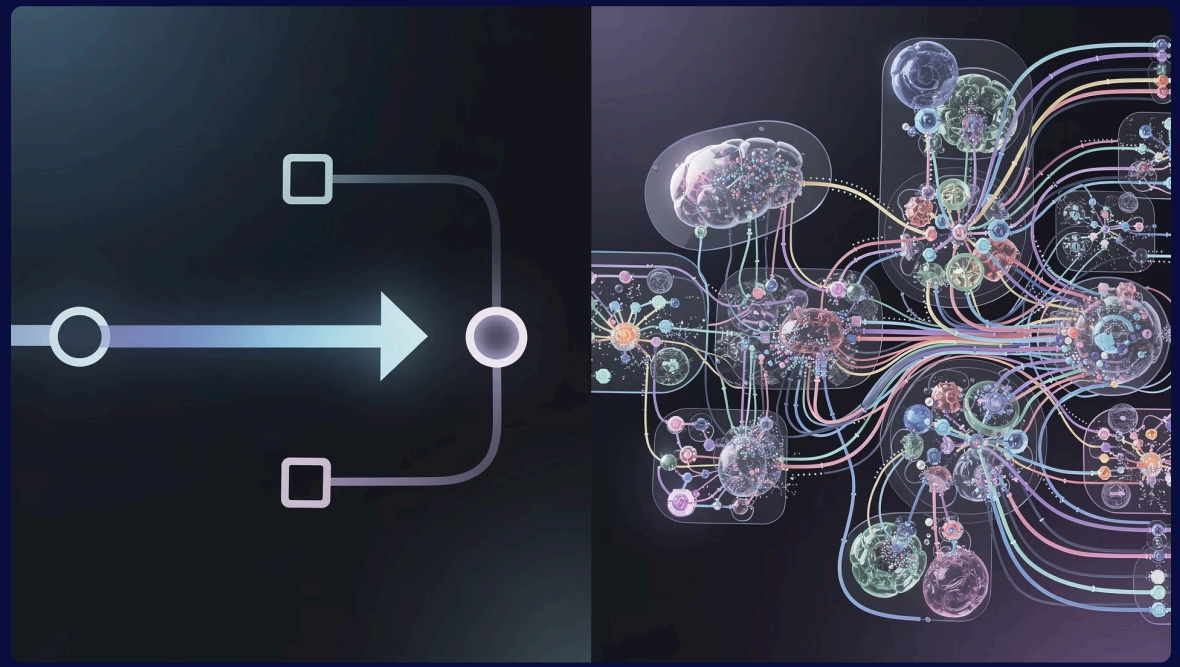
Hammaddede bulunmayan bu yepyeni ve hayret verici özellikler, organize edilmiş organda tezahür eder



Hammadde ve Sanat Ayrımından Doğan Sorular

Tek başına kasılma yeteneği olmayan hücreler, nasıl bir araya getirilerek bir ömür boyu şaşmaz ritimle atan bir kalp inşa etmiştir? Asit ve enzim bilgisi olmayan atomlar, hem asit üreten hem de o asitten kendini koruyan karmaşık bir kimya fabrikasını nasıl tertip etmiştir? Hammaddede bulunmayan bu üstün özellikler esere nereden ve nasıl gelmiştir?

İndirgemeci Dile Eleştiri



Kısayol İfadeler

"Genler programladı", "moleküller birleşmeyi seçti" gibi ifadeler bir açıklama değil, süreci yalnızca isimlendiren kısayollardır

Gerçek Roller

Genetik kod, bir programcı değil veri kütüphanesidir; sinyal yolakları organları inşa etmez, inşanın hangi kurallar çerçevesinde gerçekleştiğini tarif eder

Yanılgı

Bu indirgemeci dil, cansız, şuursuz ve iradesiz süreçlere ilim, irade, planlama ve kudret gibi nitelikler atfetme yanılgısına yol açar

Sentez: Organogenezin Gösterdiği

Hassas Ayarlar

Hücrelere yüklenmiş içkin bilgi, farklı dokuların uyumlu çalışması, zıt fonksiyonların aynı organda dengelenmesi ve yapıların fizik kanunlarına göre optimize edilmesi — bunların tamamı organogenezin tesadüfi ve yönsüz süreçlerle açıklanamayacak kadar hassas ayarlar içerdiğini ortaya koymaktadır

Sanat Eseri

Her organ; hammaddesi olan atom ve moleküllerde bulunmayan özelliklerle donatılmış, kendine has bir sanat eseridir

Zorunlu Sonuç

Bu nizam, gaye ve sanatın ardında derin bir ilim, mutlak bir irade ve sonsuz bir kudretin varlığını akla zorunlu kılar